

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

694

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Guy DE BERMINGHAM

Né le 1^{er} Avril 1908, à Paris

ESSAI DE JUSTIFICATION

DE

L'ENDOCRINOTHÉRAPIE PAR L'HORMONE

DU FOLLICULE OVARIEN

Président : JEAN VERNE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Guy DE BERMINGHAM

Né le 1^{er} Avril 1908, à Paris

ESSAI DE JUSTIFICATION

DE

L'ENDOCRINOTHÉRAPIE PAR L'HORMONE
DU FOLLICULE OVARIEN

Président : JEAN VERNE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET ... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ.....	
AUBERTIN		CADENAT.....	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL.....		HEITZ-BOYER...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT.....		QUENU	
DUVOIR.....		SCHWARTZ.....	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLÉRY - RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
GUÉNIOT.....			
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....	Puériculture.
RUPPE.....	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

En témoignage de profonde affection.

AU DOCTEUR LOUIS MOINSON
MON BEAU-PÈRE

*Qu'il veuille bien trouver ici toute
mon affection et ma reconnaissance
pour sa bienveillante sollicitude et
ses conseils éclairés.*

A NOTRE CHER MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L. GARRELON

Chef des Travaux Pratiques de Physiologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

*En remerciement de la bienveillante
amitié qu'il n'a cessé de nous
témoigner pendant toutes nos études.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN VERNE

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accorder son patronage à ce modeste travail.

Qu'il veuille bien trouver ici nos sentiments de plus vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARLES RICHET

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Dont l'enseignement nous a été si
précieux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FAURE-BEAULIEU

Médecin des Hôpitaux

*Dans le service de qui nous avons
trouvé des conseils cliniques dont
nous lui sommes très reconnaissant.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON TIXIER

Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui, tant à l'Hôpital de la Cha-
rité qu'aux Enfants-Malades, nous
a communiqué son robuste enthousiasme et sa science si sûre.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

GEORGES LARDENNOIS

Chirurgien des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*En remerciement de sa bienveil-
lante protection.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

PROFESSEUR COMBEMALE (Lille).

PROFESSEUR GAUDIER (Lille).

PROFESSEUR CARRIÈRE (Lille).

PROFESSEUR LAMBRET (Lille)

PROFESSEUR G. GÉRARD (Lille) (*In memoriam*).

DOCTEUR BAUMGARTNER (Paris).

PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL (Paris).

PROFESSEUR LÉON BERNARD (Paris) (*In memoriam*).

PROFESSEUR LEMAITRE (Paris).

*Dont l'enseignement nous a été si
profitable.*

A MON TRÈS CHER AMI

LE DOCTEUR BAUDELLOT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Paris.

Toute mon affection amicale.

A TOUS MES AMIS

AVANT-PROPOS

Le problème de l'emploi des hormones génitales en thérapeutique est extrêmement vaste.

Sur cette passionnante question on a beaucoup dit, beaucoup écrit aussi, et la bibliographie concernant la seule question de la Folliculine est un monde et elle décourage tous les efforts. Nous tenons donc dès maintenant à nous excuser de ne l'avoir point produite ; elle eût, en tout cas, été disproportionnée au volume du Travail que nous nous sommes proposé.

Nous nous excusons également de n'avoir pu citer, au cours du texte, tous ceux dont les travaux admirables et patients ont tant contribué aux connaissances actuelles et nous serions coupables envers eux si nous ne soulignons tout particulièrement la rapidité foudroyante des progrès qui ont été faits dans la connaissance chimique et physiologique de l'hormone à laquelle cet opusculé est consacré. Que ceux à qui nous devons de mieux connaître aujourd'hui la folliculine, et dont nous allons omettre les noms pour la clarté de ce petit ouvrage, veuillent bien trouver ici nos excuses, notre reconnaissance et notre admiration.

Notre but en abordant cette très brève étude n'a pas été d'apporter une contribution clinique nouvelle ou même des notions inédites sur l'hormone de génitalité, mais de tenter une mise au point schématique des arguments principaux et des faits expérimentaux qui militent pour ou contre la thérapeutique par l'hormone du follicule ovarien.

La découverte de la Folliculine est récente : les travaux expérimentaux ont 10 ans, les travaux cliniques en ont six et cette substance n'est entrée dans l'arsenal quotidien du médecin que depuis 4 ans environ. Les progrès chimiques et biologiques ont été tellement rapides et se sont succédés à une cadence tellement fréquente que la plupart des praticiens, obligés à la besogne quotidienne et ne disposant que de peu de temps et souvent de moyens insuffisants pour se tenir au courant des dernières découvertes de la science, ont été dépassés.

Il en a été tellement parlé, ils ont lu des articles de toutes les opinions, ils ont été égarés par les unités, tant et si bien que la folliculine a été employée à tort et à travers, dans tous les cas, sous toutes les formes, à toutes les doses, sans ordre, sans mesure, sans aucune préoccupation du cycle cataménial et a été véritablement mise à « toutes les sauces ».

La conclusion de ce désordre fut que cette hormone qui suscita de grands enthousiasmes, a aussi causé d'amères déceptions et, malgré le temps écoulé, malgré la clarté continue qui pénètre quotidiennement dans ce domaine grâce à COURRIER, GUY LAROCHE, GIRARD, RIVOIRE, BRINDEAU, SIMONNET, ARON, COTTE, SEGUY,

TURPAULT, BINET de Nancy, MORICARD, CHAMPY, BOUIN et ANCEL, etc..., pour la France ;

BUTENANDT, KAUFMANN, ANSELMINO, WESTMANN, JANSON, SIEBKE, BUSCHBECK, ASCHHEIM et ZONDEK, etc. pour l'Allemagne ;

COOK et DODDS, KENNAWAY, MARRIAN, PARKES, DEANESLY, JEFFCOATE, BOURNE, LESLIE WILLIAMS, etc., pour la Grande Bretagne ;

ALLEN, DOISY, NOVAK, FRANK, SEVERINGHAUS, MAZER, LOEB, etc..., pour les États-Unis d'Amérique ;

SCHOCKAERT, VAN DER ZYPEN, GÉRARD, SNOEK, BROUHA de Liège, DESCLIN, etc..., pour la Belgique ;

LAQUEUR et ses collaborateurs en Hollande ;

MARAÑON et son école en Espagne ;

PENDE de Gênes en Italie ; etc... etc...,

on enregistre encore aujourd'hui les uns et les autres.

Tandis que certains demandent :

« Sommes-nous mieux armés contre l'insuffisance ovarienne » et considèrent d'un œil sceptique les formules chimiques des différentes hormones au fur et à mesure de leur découverte, nous voyons ANSELMINO de Berlin répondre :

« Il n'y a pas de doute que l'emploi de l'hormone ovarienne et du Prolan a atteint aujourd'hui un stade grâce auquel le praticien trouve la possibilité, voire même l'obligation, de pratiquer une hormonothérapie efficace ».

Nous avons, depuis un certain temps, réuni les éléments les plus sûrs de la question et projeté, sans vouloir en tirer des conclusions définitives, d'essayer d'en préciser les grandes lignes dans le cadre des faits.

Nous avons donc, dans cet exposé, tenu compte des derniers travaux publiés sur la folliculine tant au point de vue clinique que physiologique ou chimique.

Dans une première partie, nous ferons brièvement l'historique de l'hormone folliculaire, n'insistant que sur les dates et les faits principaux.

Le deuxième chapitre s'efforcera d'exposer clairement le problème des unités qui, jusqu'au congrès de Londres de 1935, était si peu net que beaucoup de médecins restent encore sous l'impression de l'ancienne confusion qui régna d'une façon absolue pendant plusieurs années.

Le troisième chapitre abordera des problèmes encore bien délicats actuellement que nous tâcherons de décrire aussi objectivement que possible et si par hasard, au cours de l'exposé, nous sommes obligés de prendre parti ou de nous permettre quelques hypothèses, nous tenons à préciser que nous ne l'avons fait que dans le but de clarifier des questions encore obscures ou assez mal débrouillées.

Nous traiterons de la sécrétion et de l'excrétion de la folliculine, de son utilisation, de sa recherche, des procédés de dosage, de son administration, de l'équilibre hormonal ovarien, des indications et contre-indications, des arguments des partisans des hormones et des glandes totales.

Enfin désirant que ce travail soit clair et préférant sacrifier le détail à la simplicité, nous n'avons ni approfondi ni discuté aucune des questions qui seront abordées.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DE L'HORMONE OVARIENNE DE GÉNITALITÉ.

Depuis les temps les plus reculés il fut employé par les médecins pour soigner telle ou telle déficience organique, que celle-ci soit d'ordre pathologique ou constitutionnelle, des extraits d'organes correspondant à l'insuffisance constatée.

L'opothérapie était empiriquement appliquée par les Chinois, les Arabes, les Hindous et les Grecs. Elle était également connue au Moyen-Age et fort en honneur au XVIII^e siècle.

Dès la fin du XIX^e siècle, LANDAU fut le premier à administrer de la glande ovarienne fraîche, puis au début du XX^e siècle, JAYLE décrivit le syndrome d'insuffisance ovarienne et préconisa pour son traitement l'ingestion de glande fraîche. Mais c'est à BROWN-SEQUARD (1817-1894) que revient le mérite de lui avoir donné par ses expériences de 1889 une base nettement scientifique. « Nous admettons, dit-il, que chaque tissu, et plus généralement chaque cellule de l'organisme, secrète pour son propre compte des produits et des ferments spéciaux qui

sont versés dans le sang et qui viennent influencer, par l'intermédiaire de ce liquide toutes les autres cellules rendues ainsi solidaires les unes des autres par un mécanisme autre que le système nerveux ».

BROWN-SEQUARD, on le sait, prépara lui-même un extrait testiculaire et se l'injecta, désirant ainsi recouvrer une seconde jeunesse.

Aujourd'hui nous savons que le testicule est pauvre en principes hormonaux et l'extrait de BROWN-SEQUARD devait ne contenir que des quantités infinitésimales de produits actifs.

Ce fut cette première expérience, d'ailleurs couronnée de succès, déclara BROWN-SEQUARD, qui servit de point de départ et de fil conducteur à tous les travaux et recherches qui se sont succédés sur les glandes à sécrétion interne et qui ont conduit à la découverte de l'action de chacune de ces glandes, à l'isolement des différents principes actifs possédant chacun leurs propriétés particulières et finalement à une nouvelle thérapeutique utilisant ces produits.

Ces principes actifs, dénommés Hormones, ont fait l'objet de recherches nombreuses qui ont permis, à l'heure actuelle, d'isoler, de définir chimiquement et même de préparer certaines d'entre elles synthétiquement.

Parmi celles-ci, l'hormone ovarienne de génitalité, la folliculine, a donné lieu à des études multiples dont l'aboutissement a été que cette hormone est maintenant entrée dans la thérapeutique quotidienne.

A la lumière des travaux de toute une série de cher-

cheurs, dont FALLOPE (1523-1562), de GRAAF (1641-1673), BISCHOFF (1842) peuvent être considérés comme les précurseurs, on découvrit petit à petit les différents éléments de l'ovaire, les follicules, les corps jaunes ; on remarqua la variété de leurs aspects aux divers âges de la femme ; on leur assigna un rôle dans les événements de sa vie génitale ; on en vint à soupçonner qu'il pouvait exister une relation entre les modifications de ces formations ovariennes et les phénomènes périodiques de la menstruation.

C'est FELLNER (1912) qui, en injectant des extraits d'ovaires à des animaux ovariectomisés apporta, le premier, la preuve que les modifications cycliques des organes génitaux femelles dépendent d'une substance sécrétée par l'ovaire.

En étudiant le cycle œstral du cobaye, PAPANICOLAOU et STOCKARD établirent, en 1917, que les phénomènes périodiques qui se passent au niveau de l'ovaire, des trompes ou de la muqueuse utérine sont accompagnés de manifestations parallèles au niveau de la muqueuse vaginale. Un simple prélèvement de mucus permet de connaître avec certitude, après examen au microscope, à quel moment précis du cycle sexuel on se trouve. La ponte de l'ovule en particulier, est accompagnée de transformations telles de la sécrétion, qu'elle peut être diagnostiquée, grâce à celle-ci, aussi sûrement que par l'examen direct des ovaires.

L'application de ce « test » aux souris, par ALLEN et Doisy a permis de faire de rapides progrès dans la recherche et l'isolement de la folliculine. C'est particulière-

ment chez la souris que les recherches sont rendues faciles, parce que la durée de son cycle est, en moyenne, de quatre à six jours. FRANK, SEABORN et CHAMPY provoquèrent, en 1922, le rut chez la lapine, en lui injectant du liquide folliculaire, ce qui prouvait que le cycle œstral est sous la dépendance d'un phénomène humoral, d'une sécrétion dont la source est vraisemblablement le follicule de DE GRAAF. Ces expériences furent répétées et confirmées en 1923, par ALLEN et DOISY et, en 1925, par COURRIER, d'Alger.

Des préparations actives, capables d'agir sur le tractus génital et de reproduire chez les rongeurs le phénomène du rut furent obtenues, en 1926, par MARSHALL et JOLY, par ADLER et ISCOVESCO. On ne se bornait plus à essayer le liquide folliculaire ; les mêmes bons résultats étaient obtenus en partant de l'ovaire total, du placenta ou du corps jaune.

En 1927, ZONDEK indiqua une nouvelle source importante de folliculine, l'urine de femme enceinte, qui en contient environ 60 milligrammes par tonne.

En 1929, et presque simultanément, DOISY et ses collaborateurs en Amérique, BUTENANDT en Allemagne, parvinrent à isoler la première hormone cristallisée extraite de l'urine de la femme enceinte.

LAQUEUR démontra l'identité de cette hormone avec celle du suc folliculaire, tant dans son comportement physiologique que dans ses propriétés chimiques et physiques. On savait dès cette date que l'hormone est une oxycétone de formule $C^{18}H^{22}O^2$, et plusieurs de ses dérivés furent successivement décrits. Néanmoins, on n'a-

vait encore pu extraire que de très faibles quantités du principe. La folliculine restait « une curiosité de laboratoire » (LAQUEUR).

Le pas décisif fut franchi en 1931, lorsque ZONDEK montra que l'urine de jument gravide contient des quantités énormes de folliculine, cent à quatre cent mille unités-souris par litre, soit dix à quarante fois plus que l'urine de femme enceinte. C'était une découverte de tout premier ordre puisqu'elle mettait à notre disposition une matière première abondante, riche en principe actif et facilement accessible.

BUTENANDT mit au point un premier procédé d'extraction à partir de ce milieu. Mais son procédé était inapplicable industriellement, à cause des pertes considérables en hormone. GIRARD qui avait étudié, dès le mois de mars 1931, un procédé d'extraction à partir de l'urine de jument gravide, s'appliqua à trouver une méthode permettant d'isoler la folliculine plus simplement et plus rapidement. Il y parvint en faisant intervenir une série de corps chimiques nouveaux, dont la propriété fondamentale est d'engendrer avec les cétones (par conséquent avec la folliculine, qui est une cétone) des combinaisons solubles dans l'eau. Cette nouvelle méthode utilisée à partir de novembre 1931, permit une fabrication massive de la folliculine. Une fois l'hormone obtenue à l'état de pureté absolue il fut possible, dès le mois de janvier 1932, aux médecins d'essayer la première préparation à base de folliculine cristallisée.

Lorsqu'en juillet 1932, la Section d'Hygiène de la Société des Nations, réunie à Londres, décida la créa-

tion d'un étalon international de folliculine cristallisée, 20 gr. 90 d'hormones furent réunis à cet effet. Nous désirons signaler que les 20 grammes furent fournis par des Français et que les 90 centigrammes restants vinrent de la collaboration de plusieurs autres pays (Hollande, Allemagne, U. S. A.).

La folliculine, ou cétoxyoestrine, ou oestrine est un composé ternaire renfermant du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène, et répondant à la formule brute $C^{18}H^{22}O^2$.

Les recherches ont montré que la folliculine présente une résistance remarquable aux agents chimiques basiques ou acides, qu'elle est très soluble dans les solvants organiques, graisses et huiles, tandis qu'elle est presque insoluble dans l'eau. C'est une substance thermostable.

En hydrogénant partiellement la folliculine SCHWENK et HILDEBRANDT, en Allemagne et GIRARD, en France, ont obtenu un nouveau corps, la di-hydro-folliculine $C^{18}H^{24}O^2$. Cette substance qui possède toutes les propriétés physiologiques de la folliculine est pratiquement 4 à 6 fois plus active que celle-ci.

C'est en 1935 que DOISY, Mac CORQUODALE et THAYER entreprirent des recherches sur d'énormes quantités de follicules ovariens pour déterminer quelle était l'hormone vraie du liquide folliculaire. Cet immense travail se fit sur une tonne et demie d'ovaires de truie. Ils isolèrent enfin un corps cristallisé blanc, fondant à 171°. Ils l'identifièrent enfin comme ayant la formule $C^{18}H^{24}O^2$ et Doisy l'appela « l'hormone vraie du follicule ovarien ». Ce produit était donc identique à la di-hydro-folliculine

que les chimistes avaient préparée trois ans auparavant.

La Conférence de Standardisation des Hormones tenue à Londres en juillet 1935 sous les auspices de la Société des Nations authentifia la Di-hydro-folliculine comme Hormone folliculaire vraie, s'appuyant sur les travaux de DOISY qui avaient coïncidé avec ceux de KAUFMANN et lui donna le nom d'Oestradiol.

Un étalon international fut constitué sous la forme d'un Benzoate d'Oestradiol, qui est la forme utilisable de cette hormone.

Ces diverses découvertes nous ont d'ailleurs amenés à considérer maintenant la folliculine $C^{18}H^{22}O^2$, non plus comme l'hormone elle-même du follicule, mais comme une forme d'excrétion urinaire d'Oestradiol déjà utilisé.

Cependant que les connaissances que nous avions sur la folliculine se précisaient, les différentes méthodes de dosages se succédaient. Le chapitre suivant a donc pour but l'étude des diverses unités qui furent utilisées et qui finalement aboutirent à l'unité internationale pondérale qui a été dernièrement adoptée.

CHAPITRE II

COMMENT SE DÉFINIT L'ACTIVITÉ DE L'HORMONE DE GÉNITALITÉ UNITÉS INTERNATIONALES

Les premières études expérimentales sur la Folliculine ont été faites sur les rongeurs. Le test employé a été celui de l'oestrus, manifestation aisément décelable, d'où le nom donné à la Folliculine de substance œstrogène.

Le cycle œstral ou œstrien, se décompose en trois phases différentes : le préœstrus, l'œstrus, et le post-œstrus.

La première période, précédant l'œstrus, est occupée par la croissance du follicule, croissance dont la durée varie suivant les espèces.

La période intermédiaire, l'œstrus, qui correspond à la période de maturité qui précède la rupture du follicule ou ovulation.

La dernière période, succédant à la ponte, correspond au développement du corps jaune.

La durée du cycle, qui chez la femme est de 28 jours

sans interruption entre les cycles, est de 21 jours chez la truie, environ 20 chez la vache, de 15 chez le cobaye ; chez le rat et la souris il dure de 4 à 5 jours, et enfin chez le singe macaque : 27 jours, — c'est, quant au cycle œstral du moins, pour ne citer aucun autre lien de parenté, le plus proche de l'espèce humaine.

Chez certains animaux les cycles œstraux sont rares ; la chienne, la chatte deux fois par an ; chez la marmotte, la taupe et bien d'autres animaux vivant à l'état sauvage, une fois l'an ; ces périodes étant séparées par une très longue phase de repos génital complet appelé « œstrus ».

Chez certains animaux, comme le lapin, le furet, le chat, l'ovulation n'a lieu que déterminée par une stimulation externe, les follicules mûrs restant bloqués en attente c'est la « ponte provoquée » alors que chez la majorité des animaux le cycle œstrien se termine normalement par la rupture du follicule, c'est la « ponte spontanée ».

L'œstrus entraîne des modifications nombreuses dans l'organisme :

Modifications du tractus génital, des muqueuses, des trompes, des cornes utérines, du vagin.

Ce sont ces modifications qui permettent le diagnostic précis de l'œstrus à l'aide d'une méthode simple.

La recherche dans le frottis de la muqueuse vaginale, frottis recueilli à l'aide d'un instrument convenable de « cellules kératinisées anuclées ».

De plus cette méthode permet, si l'on trouve dans le frottis des cellules non cornées d'un type muqueux ou

bien des leucocytes, de diagnostiquer le moment du cycle avant ou après l'œstrus.

A l'aide de ce test on a trouvé que la propriété fondamentale de la Folliculine et des humeurs qui en contiennent est de provoquer l'œstrus chez le rongeur qui ne présente pas encore cette manifestation ou qui ne la présente plus, soit que l'on expérimente sur des animaux impubères ou castrés.

On a prouvé, en effet, expérimentalement que le phénomène de l'œstrus qui avait totalement disparu après la castration de l'animal, réapparaît après l'injection de Folliculine ou de liquide folliculaire.

Devant ces résultats ALLEN et DOISY dirigèrent leurs recherches vers la mesure de l'efficacité de la Folliculine et la première unité d'activité biologique de la Folliculine et des substances oestrogènes fut définie par eux comme étant : « La plus petite quantité de substance qui, injectée à une souris ou à une rate castrée, provoque au bout de quatre jours l'apparition de cellules kératinisées anuclées dans le mucus vaginal.

Cette méthode fit que :

suivant les expérimentateurs, on parlait en unité
souris US,

ou en unité rat UR,

suivant les contrées les différentes races de rats ou de souris réagissaient avec des variantes importantes à la substance injectée,

suivant les expérimentateurs l'administration de substance oestrogène était faite en une ou plusieurs injections, ce qui donnait aussi des résultats différents,

suivant que la préparation injectée était huileuse ou aqueuse l'on voyait encore se modifier les résultats,

suivant que les animaux soumis aux expériences étaient alimentés avec des régimes alcalins ou acides, on vit les animaux mangeant des aliments acides réagir deux fois plus vite que ceux ingérant une nourriture alcaline,

une incompréhension totale et générale exista non seulement entre les différents pays, mais aussi d'une faculté à l'autre d'un même pays et même d'un laboratoire à l'autre d'un même établissement.

Aucun chercheur attaché au problème de la folliculine n'arrivant à comprendre son plus proche voisin, le monde physiologique s'était, sur cette question, mué en une véritable Tour de Babel, et, principal inconvénient les diverses préparations folliculiniques utilisées tant pour la thérapeutique que pour les expérimentations, n'avaient aucune correspondance entre elles ; l'incompréhension grandissait, c'est alors que les principaux savants penchés sur ce problème, prirent la décision de se réunir. Ils provoquèrent, en juillet 1932, à Londres, la première conférence de standardisation des Hormones, sous les auspices de la Société des Nations.

GIRARD pour la France, BUTENANDT pour l'Allemagne, ALLEN et DOISY pour l'Amérique, et LAQUEUR pour la Hollande admirèrent comme étalon international de Folliculine un produit cristallisé, blanc, dont la formule était $C^{18}H^{22}O^2$ et le point de fusion 171° et il lui donnèrent le nom d' « eostrone ».

La première unité internationale fut alors créée et dé-

finie comme étant : « la plus petite quantité de substance qui, injectée en solution huileuse en trois fois et en trois jours à une souris castrée, produit au bout de la 96^e heure l'apparition de l'oestrus ».

Cette unité fut fixée comme étant un dix-millième de milligramme de Folliculine cristallisée ou un dixième de γ de Folliculine.

Nous voyons apparaître là la première unité pondérale. Elle correspondait à peu près à l'ancienne unité-souris (US) qui, elle-même valait environ un cinquième de l'unité-rat (UR).

Cependant les divergences énumérées précédemment persistaient pour certains auteurs, l'unité-rat valant, pour les uns 7 unités-souris, pour d'autres 3,5, pour d'autres 10.

Mais nous voyons à ce moment apparaître pour la première fois la notion d'unité Internationale (UI).

La discussion autour de cette unité n'était pas encore éteinte que la Di-Hydro-Folliculine faisait son apparition et l'on s'apercevait que, à poids égal (1/10 de γ), cette nouvelle substance $C^{18}H^{24}O^2$ valait environ 5 unités internationales (U. I).

L'identification 3 ans plus tard de cette substance dans l'ovaire de truie par DOISY, Mac CORQUODALE et THAYER eut pour effet de provoquer une nouvelle conférence à Londres en juillet 1935 ; la Di-Hydro-Folliculine $C^{18}H^{24}O^2$ qui se présentait sous la forme de cristaux blancs ayant comme point de fusion 189°5 fut appelée oestradiol.

Un étalon fut créé sous la forme de Benzoate d'Oestradiol.

La notion d'unité biologique essentiellement variable et susceptible de multiples erreurs fut abandonnée. On se trouvait en effet devant un corps chimiquement défini et une notation pondérale fut adoptée. Cette notation semble avoir été accueillie favorablement par tous et dernièrement KAUFMANN vient d'annoncer son intention d'utiliser le langage pondéral dans la publication de ses travaux futurs.

Le congrès de 1935 a défini l'unité internationale d'oestradiol comme suit :

UI = un dix-millième de milligramme de Benzoate de di-hydro-folliculine.

Cette unité internationale correspond approximativement à :

5 UI 1932.

5 Unités-souris ancienne.

1 Unité-rat.

Le langage en milligramme, en dehors des avantages du système métrique, vient enfin éliminer la notation en unités dont les inconvénients étaient multiples.

Nous avons vu d'abord le peu de coordination entre les unités de chacun et même l'inconstance des résultats d'un même chercheur, ces conclusions étant chaque fois subordonnées aux réactions d'un animal différent.

Un autre inconvénient d'ordre psychologique était que le praticien ayant à traiter des femmes et non des souris se voyait contraint d'utiliser des doses se chiffrant parfois par centaines de milliers d'unités, ce qui ne

laissait pas d'impressionner la patiente qui, si elle avait vu utiliser d'autres hormones — comme l'insuline, par exemple — à la dose de quelques unités dans son entourage ou sur elle-même, était susceptible de s'inquiéter vivement sur son sort. En effet, si l'on considère qu'une souris pèse 20 grammes et qu'une femme pèse environ 3.000 fois plus, les doses doivent être proportionnées.

Les chiffres de Folliculine à administrer en un cycle oestrien dans les diverses dysovaries (depuis l'insuffisance légère jusqu'à la castration) s'échelonnent entre 10.000 UI et 300.000 UI. C'est cette dose qui a permis à KAUFMANN de venir à bout de l'insuffisance ovarienne totale représentée par la castration. Il a appelé cette quantité « Dose physiologique ».

La correspondance en milligrammes de ces nombres astronomiques est de un à trente milligrammes et c'est en ne tenant compte que de la commodité de chiffrer, un moyen bien plus simple et plus élégant. En outre, ce moyen est plus logique, puisque l'on sait que pendant un cycle menstruel la femme élimine des quantités de Folliculine ($C^{18}H^{22}O^2$) de l'ordre du dixième de milligramme, et, pendant la grossesse, nous voyons la femme enceinte éliminer jusqu'à 4 milligrammes par jour, ce qui laisse à supposer que, dans ce cas, une partie de cette Folliculine doit être produite par le Placenta.

CHAPITRE III

LA FOLLICULINE DANS L'ORGANISME HUMAIN

A. Sécrétion et utilisation de l'hormone folliculaire.

C'est dans l'urine que la folliculine a été détectée pour la première fois à l'aide des réactions biologiques décrites précédemment. C'est donc l'excrétion de la Folliculine qui a été d'abord étudiée, et, à l'heure actuelle le dosage de la folliculine urinaire étant entré dans la pratique nous connaissons en gros quels sont les chiffres d'excrétion normaux de folliculine, ce qui permet de définir à partir de quel taux en deçà il y a hypofolliculinurie, et en delà hyperfolliculinurie.

Cette question a été surtout approfondie par FRANK, GOLBERGER et SPIELMAN en Amérique, Guy LAROCHE, SIMONNET, BRINDEAU et HINGLAIS, etc... en France.

Pour FRANK la quantité de folliculine excrétée pendant un cycle serait de 1.000 à 1.500 US, pour Guy LAROCHE ce chiffre serait de 4.000 (Congrès de gynécologie de 1934).

Les auteurs ne sont pas encore d'accord et la raison doit en être imputée une fois de plus aux méthodes employées pour la recherche quantitative de la folliculine.

Nous avons déjà envisagé les inconvénients multiples de la recherche de la folliculine par le procédé biologique de l'oestrus.

Le dosage de la folliculine se fait pour un litre d'urine et, dans le sang, pour un litre de sérum. Les méthodes sont semblables.

Pour le sang il en est prélevé 50 centimètres cubes ; on décante et l'on concentre par l'éther en milieu légèrement acidulé ; ce liquide est injecté à des doses décroissantes à diverses souris ; celle qui, pour la plus petite dose, aura présenté le phénomène de l'oestrus, sera considérée avoir reçu une unité souris. Un rapide calcul permettra de ramener au litre. On voit combien ce procédé peut être sujet à erreur.

L'utilisation de la Folliculine par l'organisme est un des problèmes les plus complexes auquel se heurtent les physiologistes. Nous sommes réduits, faute d'éléments de certitude, à recourir à des hypothèses.

Nous nous rallierons à la notion d'un seuil rénal pour la folliculine.

Chez la femme normale l'excrétion de la folliculine pendant le cycle menstruel suit un comportement qui a été relevé par la plupart des chercheurs.

Les trois premiers jours du cycle occupés par la menstruation, peu ou pas de Folliculine dans les urines.

Du troisième au douzième jour cette excrétion croît jusqu'à atteindre environ 100 unités-souris par litre.

Vers le quinzième jour, où se place la rupture du follicule et la libération de l'ovule, la courbe d'excrétion pré-

sente un clocher aux environs de 200 US. Ce clocher a été signalé par la plupart des auteurs.

Du quinzième au vingt-et-unième jour du cycle, l'excrétion retombe en dessous de 100 unités.

Puis, pendant une période d'environ trois jours, nous voyons une brusque ascension de la courbe ; cette excrétion massive qui atteint parfois jusqu'à 500 US a été, en premier, signalée par FRANK.

Finalement la teneur de l'urine en hormone retombe aux environs de 100 US durant les trois derniers jours qui précèdent la menstruation.

Pendant ce temps la teneur du sang en Folliculine a suivi des variations assez différentes :

Jusqu'au quinzième jour environ il a été impossible de déceler même une unité-souris dans 100 centimètres cubes de sérum.

Le taux de la folliculine sanguine s'élève régulièrement du dix-huitième jour du cycle au vingt-septième, de zéro à quatre US, puis retombe à rien dès la menstruation.

Devant ces résultats, différents cas peuvent se présenter et diverses hypothèses en découler :

1° Si une femme présente une hyperfolliculinurie accompagnée d'une hyperfolliculinémie, nous serons amené à conclure que son seuil rénal est normal, que le trouble qu'elle présente est une trop grande élaboration d'hormone. Elle est hyperfolliculinique.

2° Supposons le cas où une femme présentant une hyperfolliculinurie se trouve, par contre, être une hypofolliculinémique, nous nous trouverons en présence d'un

seuil rénal abaissé, mais la conclusion sera plus difficile à en tirer : nous avons un organisme utilisant mal l'hormone, ou n'ayant que de faibles besoins.

3^o Si une hypofolliculinurie coïncide avec une hypofolliculinémie, dans ce cas : seuil normal, fabrication insuffisante ; c'est une hypofolliculinie.

4^o Si chez une hypofolliculinurique nous trouvons une hyperfolliculinémie, nous en concluons que le seuil est élevé, et nous serons amenés à discuter si il y a utilisation exagérée ou besoin anormalement élevé.

Après cette rapide revue, nous voyons que ces recherches ne peuvent faire préjuger en rien de l'insuffisance ou de l'abondance de la sécrétion, de sa bonne ou de sa mauvaise utilisation. Comme, en outre, nous avons émis la possibilité de l'existence d'un seuil rénal, il est évident qu'il ne sera pas possible de poser une indication thérapeutique sur la simple vue de pareilles recherches ; nous nous sommes d'ailleurs appuyé ici sur l'opinion du Professeur Guy LAROCHE qui, récemment dans un remarquable travail, publié dans l' *Europe Médicale* a dit à ce sujet :

« Un autre problème existe, très important, qui n'est
« pas encore élucidé : celui du seuil rénal. Les reins n'éli-
« minent pas tous également la folliculine du sang. Cer-
« taines femmes présentent de l'hyperfolliculinémie,
« d'autres n'ont pas assez de folliculine dans le sang,
« malgré des doses analogues de folliculine urinaire.
« Tout se passe comme si le seuil rénal était variable
« suivant les cas. S'agit-il véritablement du seuil rénal ?
« De folliculine engagée dans des combinaisons com-

« plexes plus ou moins aisément dissociables ? Ou de
« folliculines de qualités variables ? Nous ne pourrons
« bien traiter les malades que lorsque ces questions seront
« résolues. En tout état de cause, il serait utile de se
« servir davantage des tests biologiques pour étudier le
« cycle de la folliculine dans le sang et les urines, tout au
« moins dans les cas d'aménorrhée ou d'hypoménorrhée
« grave nécessitant de fortes doses d'hormones. On se
« heurte ici à des questions de prix, mais il faut espérer
« qu'une meilleure standardisation de ces recherches ou
« que la substitution de tests chimiques aux tests bio-
« logiques permettra un jour de les multiplier à peu de
« frais ».

Nous verrons plus loin les conclusions thérapeutiques
qu'on peut en tirer pour administrer judicieusement une
Folliculine exogène.

Maintenant que nous avons vu le comportement de
la folliculine sanguine et urinaire pendant le cycle mens-
truel chez une femme adulte et normale, nous allons
étudier le comportement quantitatif de cette hormone
pendant la gestation, lors de la ménopause et enfin, chez
l'homme.

Pendant la grossesse :

BROUHA et COLIN donnent les chiffres suivants :

Premier et deuxième mois : quantité pratiquement
nulle, tant dans le sang que dans l'urine.

A partir du soixante-dixième jour environ, la teneur
de l'urine en folliculine augmente régulièrement jusqu'à

contenir, au moment du travail, de 50.000 à 100.000 US par litre. Signalons que ces auteurs n'indiquent pas si le taux de la folliculine sanguine suit les mêmes variations.

ASCHHEIM a donné comme chiffres :

Pendant les soixante-quinze premiers jours, environ 100 à 200 US par litre d'urine.

Vers le quatrième mois : 300 US.

Durant les derniers mois, il a constaté que le taux de folliculine urinaire augmentait progressivement, atteignant de 10.000 à 40.000 US dans la période qui précède l'accouchement.

Pour ALLEN, le chiffre, au voisinage du travail, serait environ de 15.000 US, la normale se rétablissant en trois ou quatre jours.

COHEN, MARRIAN et WATSON envisagent deux facteurs : une folliculine combinée qu'ils nomment oestrone et une folliculine libre qu'ils appellent oestriol. Pour eux l'excrétion d'oestrone débute au deuxième mois et atteint, au moment du travail, 40.000 UI, alors que l'oestriol ne se trouve qu'à partir du septième mois et demi et que son excrétion n'atteint que 1.000 UI lors du Part et durant le jour suivant. La diminution de l'excrétion de l'oestrone se produit alors que celle d'oestriol est à son maximum. Les deux courbes se coupent lors du travail au chiffre de 1.000 UI. Quarante-huit heures après l'accouchement, les deux taux d'excrétion sont revenus à la normale, très basse.

A signaler que les dosages donnés par ces auteurs dans leur travail ont été exprimés à l'aide de la notation pondérale.

Durant la ménopause, qui se terminera par la disparition de la fonction ovarienne, le taux de folliculine qu'il est possible de retrouver subit des modifications sensibles.

ZONDEK avait distingué trois périodes successives :

1^o un stade hyperhormonal, avec une hypersécrétion de folliculine allant de 300 à 500 US par litre ;

2^o un stade oligo-hormonal : disparition de la Folliculine, accompagnée de troubles vaso-moteurs ;

3^o un stade prolanurique où la mort de l'ovaire était montrée par le passage dans l'urine de l'hormone gonadotrope hypophysaire.

Dans le sang, par contre, on a pu caractériser l'hormone jusqu'à deux ans après la ménopause.

Chez l'homme :

FRANK et GOLDBERGER ont trouvé chez l'homme des doses de Folliculine dans les urines allant de 10 à 200 US par litre.

Sans vouloir nous écarter de notre sujet, il est à remarquer que les hormones femelles et mâles semblent assez proches les unes des autres. Nous pouvons citer la testostérone actuellement considérée comme l'hormone mâle, qui possède une formule quadricyclique $C^{19}H^{28}O^2$ et qui a été obtenue synthétiquement à partir du cholestérol.

RECHERCHE ET DOSAGE

Les divers procédés de recherche et de dosage de la Folliculine dans les humeurs, qui ont été employés pour les travaux dont nous venons de parler, sont :

1^o Le procédé biologique, consistant à provoquer l'oestrus chez le rongeur, dont nous avons déjà parlé.

2^o Un procédé colorimétrique dû aux travaux de MARRIAN et KOBER.

3^o Une méthode spectrographique dûe à CHEVALIER et VERDOLIN.

Leur principal inconvénient est qu'ils sont qualitatifs et non quantitatifs ; on essaye bien une mesure avec le procédé de l'oestrus, mais il est bien précaire.

MARRIAN et COHEN ont cherché à perfectionner un procédé de dosage quantitatif basé sur les travaux de KOBER. Ils s'appuient sur le fait qu'en chauffant de la folliculine avec de l'acide sulfurique concentré on obtient une solution orange à fluorescences vertes. Une addition de phénol fait disparaître la fluorescence et l'intensité de la coloration est en rapport avec la quantité de folliculine. Il faut noter que cette réaction colorée est spécifique aux substances oestrogènes.

Cette méthode présente, outre la difficulté d'apprécier les différences de coloration, l'ennui de ne donner aucun résultat pour les doses de folliculine contenues dans une quantité d'urine commode à recueillir. Il faudrait, pour tirer des conclusions, avoir les urines d'une semaine

ou d'un mois et les réduire, opération irréalisable d'une façon courante.

Actuellement CHEVALIER et VERDOLIN cherchent à perfectionner un procédé de mesure quantitative à partir de leur méthode.

Il faut donc attendre que les divers chercheurs aient mis au point un moyen sûr et rapide, avant de pouvoir se baser sur les résultats de ces mesures pour la thérapeutique.

B. — Comment administrer la Folliculine ?

On pourrait être tenté d'en donner lorsque le cas semblera être une hypofolliculinie. Mais nous avons vu la complexité du problème et il est intéressant, puisque nous admettons l'activité thérapeutique de la Di-hydro-folliculine, de chercher quel est le mécanisme de son action.

1^o La thérapeutique de substitution :

L'exemple le plus absolu est la castrée, chez laquelle la Folliculine administrée vient remplacer la sécrétion absente et nécessaire, sous peine de trouble important, dans un organisme encore jeune.

Les insuffisances sécrétoires sont donc justiciables de la thérapeutique substitutive, mais nous avons vu combien il était délicat, sinon impossible, de les caractériser nettement.

2^o La thérapeutique d'activation :

Les doses à employer dans ce cas sont assez vivement

discutées par les différents auteurs. Certains tenant pour les petites, d'autres pour les fortes doses.

L'expérience clinique a montré que l'on a souvent d'excellents résultats avec l'emploi de petites doses et lorsqu'après un traitement continu assez prolongé on cesse brusquement d'administrer de la folliculine on voit le fonctionnement ovarien rester normal. « La femme continue sur sa lancée » et ce, pendant un temps assez long ; il y a donc là activation.

Cependant on doit se demander si cette activation est directe ou indirecte ? A-t-on, par l'administration de la Folliculine, exalté l'ovaire lui-même, ou une sécrétion hormonale en rapport étroit avec le fonctionnement ovarien ? De là la justification d'une opothérapie indirecte et, dans le cas qui nous intéresse, il faut citer l'hypophyse qui est mise en cause par son hormone gonadotrope.

Cette opothérapie indirecte peut d'ailleurs avoir différents aspects. Elle peut être freinatrice ou excitatrice d'une autre glande, ou bien antagoniste.

Par exemple : la folliculine possède un rôle freinateur bien défini. SNOEK arrête la lactation à l'aide de la folliculine qui freine la sécrétion de la Prolactine, hormone galactogène du lobe antérieur de l'hypophyse.

Il existe entre les deux hormones ovariennes, la folliculin et la lutéine, un antagonisme ; pour bien la comprendre nous allons rappeler le cycle menstruel de la femme. Nous emprunterons ces notions à un article publié par le Docteur Louis MOINSON sur le cycle cataménial.

« Le flux menstruel est exclusivement, admet-on,
« l'épilogue banal d'un cycle au cours duquel la féconda-
« tion n'est pas intervenue. Au premier abord, cet apho-
« risme ne paraît pas avoir une grande portée ; il ac-
« quiert, cependant, de l'importance si l'on veut bien
« en tirer cette conséquence que, pour agir sur une amé-
« norrhée, il n'est pas opportun, sauf dans des cas excep-
« tionnels, de se préoccuper, par des moyens empiriques,
« de provoquer directement la ménorrhée.

« On se souviendra plus avantageusement qu'au mo-
« ment où survient le flux anormal, le futur cycle débute
« théoriquement. L'organisme non fécondé, ayant re-
« noncé à utiliser l'ovule demeuré stérile, se remet immé-
« diatement à la tâche ; dès lors, va survenir la série
« nouvelle des modifications physiologiques, dont l'abou-
« tissement doit rendre possible la gestation, but cons-
« tant de ses efforts répétés.

« Le lobe antérieur de l'hypophyse, influencé par
« l'hormone connue sous le nom de folliculine, va être
« d'abord appelé à sécréter abondamment ; on a lon-
« guement discuté sur ce que peuvent être les hormones
« constituant cette sécrétion. On n'est d'accord, ni sur
« leur nombre, ni sur leur rôle respectif. Sans prendre
« parti entre les écoles qui, sur ce terrain, s'affrontent
« encore à l'heure actuelle, nous ferons nôtre le terme
« de gonado-stimulines, pour désigner les principes sus-
« ceptibles d'avoir une action directe sur l'ovaire.

« Dans la zone corticale de l'organe, apparaîtra une
« élévation qui représente un follicule en voie de déve-
« loppement : celui-ci viendra peu à peu à maturation.

« Cette croissance du follicule et concurremment la formation de l'ovule étant sous la dépendance absolue des hormones antéhypophysaires, on conclura que, si cette sécrétion fait défaut ou même est insuffisante, le cycle, dès son début, sera dérégulé et que l'évolution physiologique sera faussée.

« Normalement, le follicule acquiert les dimensions et revêt la structure d'une véritable glande ; c'est ainsi que son diamètre atteint souvent plus d'un centimètre. Sa sécrétion, discrète au début de la maturation, devient de plus en plus abondante.

« Son rôle s'exerce dès les premiers jours du deuxième septénaire suivant les règles précédentes. Mais la folliculinémie est particulièrement intense au moment où éclate le follicule ; c'est alors que l'ovule est libéré. Celui-ci, lors de son séjour dans la trompe, baigne d'ailleurs dans la folliculine : à cette période, la cellule femelle primitive subit, déjà, une première transformation intime portant sur la répartition de la chromatine et cette modification d'ordre biologique est due à l'action de l'hormone folliculaire. Celle-ci a, auparavant, concouru aux changements profonds qui, au niveau de l'endomètre, ont pour but de préparer le logement où, quelques jours plus tard, doit venir s'abriter l'ovule fécondé. L'hyperplasie considérable de la muqueuse utérine, dont les cellules prolifèrent activement, le développement des glandes qui y sont incluses, coïncident avec l'hyperfolliculinémie et sont en relation directe avec elle. D'ailleurs, l'organisme

« féminin est saturé de folliculine jusqu'au vingt et
« unième jour de la période intermenstruelle .

« A l'éclatement du follicule a succédé immédiate-
« ment la formation d'une autre glande temporaire, le
« corps jaune. Celui-ci est en état de sécréter lorsque
« doit s'interrompre provisoirement l'action de la folli-
« culine. La lutéine, hormone ainsi libérée, est appelée
« à parfaire, au niveau de la corne utérine, le travail
« échafaudé en premier lieu par la folliculine. On verra,
« sous son influence, se former la dentelle prégravidique
« constituée par les glandes hypertrophiées et conges-
« tionnées (COURRIER). A ce stade du cycle, la tonicité
« du muscle matriciel sera réduite au minimum ; tout
« aura été ainsi mis en œuvre pour que se constitue le
« berceau » ou l'œuf viendra préluder à son développe-
« ment.

« Mais le corps jaune, qui est, en cas de grossesse,
« appelé à une existence durable, et, pour cela, s'orga-
« nise et se développe, se flétrit au contraire et tombe
« rapidement si l'ovule demeure stérile. Ainsi, à l'effort
« constructif poursuit pendant les premières semaines,
« vient s'opposer l'acte dont la conclusion sera repré-
« sentée par l'expulsion, au moment des règles, de ce
« corps jaune, de la muqueuse utérine hyperplasiée et
« de l'ovule lui-même. Le tout est traité comme un en-
« semble de corps étrangers, dont il est urgent que l'or-
« ganisme se débarrasse : l'endomètre s'exfolie, le muscle
« utérin, peut-être sous l'action de la folliculine, se con-
« tracte, le fait est rejeté à l'extérieur et les vaisseaux
« du chorion congestionnés laissent transsuder le sang ;

« le flux menstruel apparaît. Lorsqu'il sera tari, un nouveau travail de régénération sera déjà entrepris, en vue d'une grossesse possible ».

L'expérience physiologique, et surtout l'expérience clinique nous amènent donc à réduire la fonction endocrinienne de l'ovaire aux actions harmonisées de l'oestradiol et de la lutéine qui agissent successivement, l'une préparant la muqueuse utérine à l'action de l'autre ; mais, introduites simultanément et sous certaines proportions, elles peuvent se neutraliser ; COURRIER a donné la démonstration expérimentale de leur antagonisme.

Cet antagonisme permet d'ailleurs d'excellents résultats en administrant judicieusement, chez les hypo- ou hyperfolliculiniques ces deux hormones séparément ou alternativement suivant les cas et les buts recherchés par la médication employée.

Cependant tout ceci n'est que schéma et nous ne savons pas, dans l'état actuel de nos connaissances, si ce que nous prenons pour la cause, n'est pas, au contraire, l'effet.

Nous avons vu, en étudiant le cycle oestrien, qu'il n'y a que deux termes ovariens pour son déroulement normal, mais que l'hypophyse y joue un rôle important.

Il doit donc exister un équilibre entre les fonctions ovariennes et hypophysaires.

La balance hypophyso-ovarienne a été étudiée d'une façon particulièrement remarquable par BROUHA et COLIN et nous ne pouvons faire mieux, pour la clarté de ce travail que de leur emprunter :

« 1^o Influence de l'hypophyse sur l'ovaire.

« Les propriétés sexuelles de l'hypophyse antérieure
« ont été mises nettement en évidence par les travaux
« devenus classiques de P. E. SMITH (1926-27) et de
« ZONDEK et ASCHHEIM (1927). On trouvera une mise
« au point détaillée des résultats obtenus au cours des
« expériences d'implantation de lobe antérieur d'hypo-
« physe dans un travail de L. BROUHA (1930). Indiquons
« en quelques mots les faits principaux :

« 1^o *Animaux impubères*. Les implantations de frag-
« ments de préhypophyse (lobe chromophile) à des ani-
« maux impubères provoquent la congestion intense des
« ovaires, la maturation de nombreux follicules, l'apparition de follicules kystiques et hémorragiques, la
« genèse de nombreux corps jaunes au sein desquels les
« ovocytes demeurent souvent emprisonnés. Chez le rat
« et la souris, le tractus génital répond aux transforma-
« tions de la gonade par des structures caractéristiques :
« ouverture de la vulve, modifications de l'épithélium
« vaginal, congestion et hyperplasie des cornes utérines.
« Chez de jeunes lapines, l'ovaire réagit comme ci-dessus,
« mais avec réaction inconstante du tractus vaginal.

« 2^o *Animaux adultes*. Les implantations et les injections répétées d'extraits préhypophysaires agissent
« sur les ovaires qui se congestionnent, augmentent de
« volume, se remplissent de follicules kystiques et de
« corps jaunes avec ovocytes souvent inclus. D'autres
« fois, les œufs sont pondus en nombre anormal : jus-
« qu'à 30 et 40 dans une seule trompe de rate d'après
« SMITH et ENGLE. Les hormones ovariennes mises en
« liberté à la suite du traitement préhypophysaire

« agissent puissamment sur le tractus génital (H. M.
« EVANS, P. E. SMITH, ASCHHEIM et ZONDEK,
« L. BROUHA, etc.). Dans les cornes utérines, on relève
« souvent des déciduomes par hyperplasie et hypertro-
« phie des cellules de la muqueuse comme dans la
« grossesse au début.

« Chez la lapine, l'endomètre présente les structures
« préparatoires à la nidation de l'œuf, les glandes
« mammaires subissent un développement considérable
« (STRICKER et GRUETER).

« Sans discuter ici la question de savoir si l'effet des
« extraits préhypophysaires n'est qu'un cas particulier
« de l'action générale que la glande pituitaire exerce
« sur l'ensemble des glandes endocrines, nous consta-
« terons que *le lobe antérieur de l'hypophyse est le moteur*
« *de l'ovaire.*

« 2^o Influence de l'ovaire sur l'hypophyse.

« Les rapports qui unissent le lobe antérieur aux
« glandes génitales ne se réduisent pas à une simple dé-
« pendance de ces dernières vis-à-vis de l'hypophyse ;
« ils sont réciproques. D'une part, en effet, toute modi-
« fication du fonctionnement hypophysaire retentit sur
« les gonades et, d'autre part, l'état fonctionnel de ces
« glandes agit sur le lobe antérieur pour en modifier la
« structure et le fonctionnement.

« Quand on supprime l'ovaire, le lobe antérieur de
« l'hypophyse subit très rapidement des modifications
« structurales profondes, caractérisées entre autres par
« l'apparition de cellules particulières appelées cellules
« de castration (voir L. DESCLIN, 1934). Ces modifica-

« tions anatomiques s'accompagnent de changements
« dans la valeur physiologique de la glande, car, pour
« un même poids d'hypophyse, les transplants prélevés
« chez les animaux castrés sont plus actifs sur les glandes
« génitales des sujets récepteurs que les transplants qui
« proviennent d'animaux normaux, (EVANS et SIMP-
« SON, ENGLE chez le rat et la lapine, ARON et BENOIT
« chez le cobaye). De même la castration ou la ménopau-
« se spontanée chez la femme entraînent la présence
« dans les urines d'une quantité importante d'hormone
« hypophysaire gonadotrope. Cette hyperproduction
« d'hormone gonadotrope par l'hypophyse après cas-
« tration disparaît si on administre de la folliculine. Si
« l'on ajoute à ce fait que l'injection de fortes doses de
« folliculine à l'animal intact détermine une diminution
« de l'activité gonadotrope de son lobe antérieur,
« (MEYER, LÉONARD, HISAW et MARTIN, 1930), on doit
« admettre qu'il existe une corrélation follicuno-hypo-
« physaire. Toute diminution du taux de la folliculine
« dans l'organisme entraîne une augmentation de la
« sécrétion interne de la préhypophyse, et réciproque-
« ment toute augmentation du taux folliculinique di-
« minue l'activité hypophysaire. Cette hypothèse,
« émise par L. BROUHA et H. SIMONNET en 1930 pour
« expliquer le déterminisme du cycle oestral, a reçu de
« nombreuses confirmations expérimentales.

« D'autres part, nous avons vu que l'hypophyse se
« modifie pendant la grossesse. Ces modifications ana-
« tomiques sont accompagnées d'une diminution de la
« valeur gonadotrope des implants hypophysaires

« (EVANS et SIMPSON). Les recherches de L. DESCLIN
« et L. BROUHA (1931), celles de L. DESCLIN (1934) ont
« montré que, dans ce cas également, l'hypophyse était
« soumise à l'action de l'ovaire. C'est à la persistance
« du corps jaune qu'il faut attribuer les modifications
« gravidiques de l'hypophyse et, en dernière analyse,
« aux modifications qui surviennent dans le taux des
« hormones ovariennes au cours de la gestation.

« Ces faits permettent d'individualiser un système
« endocrinien désigné par l'un d'entre nous sous le nom
« de *système hypophyso-génital* (1929). Le lobe antérieur
« de l'hypophyse tient sous sa dépendance le fonctionne-
« ment des gonades qui, en retour, peuvent, par l'inter-
« médiaire de leurs hormones spécifiques, modifier la
« structure et la valeur fonctionnelle de la préhypophyse.
« Les processus physiologiques qui dépendent de ce sys-
« tème ne s'effectuent normalement que si un équilibre
« rigoureux existe entre les fonctions endocrines des
« deux constituants ».

Nous avons déjà effleuré la question de la ressemblance
des hormones mâles et femelles.

En outre, l'analogie chimique de la lutéine, $C^{21}H^{30}O^2$,
et de la testostérone permet, s'aidant des travaux en
cours, de penser à un antagonisme folliculine-hormone
mâle. Des recherches sont faites dans cette voie et, à
l'heure actuelle, il semble prouvé que :

L'homme secrète à la fois de la testostérone et de la
Folliculine. Pendant toute la durée de sa vie génitale
il existe un équilibre entre ces deux sécrétions, et ce,
probablement à la faveur d'un antagonisme.

D'ailleurs, expérimentalement, PARKER et ZUCKERMANN ont obtenu les résultats suivants :

Si l'on injecte de la Testostérone à un singe mâle impubère le résultat est une croissance des vésicules séminales et de la prostate. Cette croissance porte exclusivement sur l'épithélium glandulaire qui devient semblable à celui des glandes de sujets adultes.

Si l'on injecte à un singe mâle impubère de la Folliculine on obtient une hypertrophie prostatique qui porte alors sur le muscle et le stroma prostatique fibro-conjonctif, c'est-à-dire non plus sur le tissu glandulaire mais sur les enveloppes.

Si l'on injecte à un animal déjà traité par de la Folliculine, de la testostérone, les phénomènes d'hypertrophie prostatiques dus à la Folliculine régressent, ce qui prouverait l'existence d'un antagonisme entre ces deux hormones.

C'est partant de ces notions expérimentales que vient dernièrement d'être édifiée une théorie hormonale de l'hypertrophie prostatique. Lors de la ménopause de l'homme, si l'on peut ainsi nommer la fin de la vie génitale du mâle, la sécrétion de testostérone disparaît et si la sécrétion de folliculine n'obéit pas à des métabolismes normaux, elle agit sur la prostate, provoquant son hypertrophie.

ACTIVITÉ EXTRA-GÉNITALE DE LA FOLLICULINE

On a signalé, en dehors de la sphère génitale, un certain nombre d'actions biologiques et pharmacodynamiques à la folliculine.

Elle provoque l'épithélisation des muqueuses génitales basses.

Elle est hypotensive, ceci peut-être à la faveur d'un antagonisme surrénalo-ovarien, d'où son action dans les hypertensions de la ménopause.

Elle agit sur le tonus vasculaire périphérique. Nous ne connaissons pas le mécanisme de cette action, mais CHAMPY, REBOUL et RACINE ont signalé des cas de guérison indiscutable d'artérite des membres inférieurs chez l'homme par la Folliculinothérapie.

Nous avons vu qu'elle freine la fonction galactogène du lobe antérieur de l'hypophyse.

Elle peut modifier la crase sanguine et a déjà été employée utilement chez certains hémophiles.

HALFERN a même signalé un cas d'exophtalmie unilatérale d'hyperthyroïdie chez une hypogénitale où la folliculine a fait disparaître tous les phénomènes.

Une autre indication de la Folliculine est l'hypertrichose, en applications locales.

Ces diverses indications, qui seront bien probablement suivies d'autres, à tort ou à raison, donnent maintenant à la folliculine, corps chimique bien défini, un droit d'entrée dans l'arsenal thérapeutique, en dehors évidemment de toutes les indications génitales.

Cependant que les connaissances que nous avons sur l'ovaire se précisaient, on a pensé à attribuer certaines de ses activités à d'autres hormones que la Folliculine et la Lutéine.

On a dit que l'ovaire sécrète aussi de la relaxine, de l'emménine, une hormone de croissance, un principe

commandant l'apparition des caractères sexuels secondaires, d'autres agissant sur la circulation encéphalique, etc, etc.

Nous avons vu la très grande complication, sinon la quasi impossibilité de diagnostiquer à l'heure actuelle une hypofonction de la sécrétion folliculinienne de l'ovaire. Si la sécrétion ovarienne était aussi complexe que certains le laissent supposer, la thérapeutique des dys-ovaries se présenterait comme bien incomplète, en admettant qu'elle puisse être résolue un jour sous un aspect aussi compliqué. La folliculine n'aurait plus que des indications assez restreintes, celles de l'hypofolliculinie pure.

A la faveur de nombre de travaux il semble bien, heureusement pour la simplicité de la question, que l'emménine de COLLIP n'est autre que de l'hydrate de folliculine, ou oestriol de MARRIAN, produit par le placenta et indécélable en dehors de l'état de gravidité ; que la relaxine, à laquelle HISAW attribuait le relâchement de la symphise pubienne au moment du part, ne soit que de la folliculine. TAPPER et HALSCHÖFER ont, en effet, produit le même phénomène en injectant de la folliculine à des lapines et à des cobayes gestantes ovariectomisées.

Nous avons vu, d'autre part, les diverses propriétés pharmacodynamiques de la folliculine qui peuvent sembler à première vue, dues à d'autres hormones.

C. — Les manifestations cliniques des états folliculinien.

Cette question est des plus complexes. Nous avons vu précédemment la difficulté pratique de faire le dosage de la folliculine et, en outre, d'interpréter les résultats obtenus par les dosages, en raison de l'hypophèse du seuil rénal folliculinien. Cela nous amène à poser une question : Y a-t-il un état clinique qui puisse être appelé le « syndrome d'Hypofolliculinisme » ?

Nous devons avouer que nous ne le croyons pas.

L'expérience clinique qui porte déjà sur des dizaines de milliers de malades nous apprend que dans certains syndromes l'administration de folliculine donne de bons résultats. La connaissance que nous en avons est donc empirique. On peut penser que le bon résultat obtenu par un traitement folliculinien vient peut-être de ce que le cas est, non pas une hypofolliculinie, mais une hyperlutéinie ou bien une dysfonction hypophysaire. Les deux seuls cas où nous soyons certains d'être en présence d'une hypofolliculinie pure sont chez la ménopausique et chez la castrée, ce qui est bien brutal, alors que les endocrinothérapeutes considèrent leur science comme pleine de nuances.

Dans l'état actuel des choses, nous devons donc nous contenter de nous assurer que nous n'administrons pas la folliculine à tort, et, dans l'impossibilité où nous sommes de reconnaître un syndrome d'hypofolliculinie, de chercher à définir un syndrome d'hyperfolliculinie

qui représentera les contre-indications à l'administration de l'hormone folliculaire.

Ce syndrome a été parfaitement décrit par SEGUY comme suit :

1^o Congestion des seins, précoce, intense, douloureuse, prolongée.

2^o Douleur inter-menstruelle au niveau des ovaires.

3^o Hypersécrétions cervicales.

4^o Règles rapprochées, douloureuses, abondantes, dysménorrhée membraneuse.

5^o Si les règles sont rares et insuffisantes (ce qui arrive parfois) on y trouve toujours des débris muqueux dûs à l'exfoliation de l'endomètre. Mais le gonflement mammaire aide au diagnostic.

Il faut espérer que dans un avenir prochain de nouveaux tests permettront aisément ces recherches.

Mais, en dehors de l'hyperfolliculinie, un certain nombre de praticiens se sont demandé si la folliculine ne pouvait avoir des contre-indications dans la thérapeutique gynécologique, ou mieux, avoir en elle-même une action nocive dans certains cas.

Certains ont pensé à la possibilité d'une action cancérigène ; les substances oestrogènes et les carbures cancérigènes ont, en effet, une parenté chimique. Les extraits de tumeur, les humeurs de cancéreux et les carbures cancérigènes sont oestrogènes. En outre, on trouve de la folliculine dans certains minéraux, et en particulier, en quantité relativement importante dans le goudron.

Cependant il faut songer que la vitamine D, les acides

biliaires, la cholestérine, la morphine, la colchicine, etc., sont aussi proches parents de la folliculine, et si cette hypothèse était admise il faudrait suspecter de très nombreuses substances par la même occasion.

L'expérimentation, dans cette voie, a été conduite sur le rongeur. LACASSAGNE, SMITH, LOEB, GOORMAGHTIG, ALLEN, etc... ont obtenu des modifications tissulaires par la folliculinisation intense.

KENNAWAY, employant le procédé des badigeonnages utilisé pour la recherche des propriétés carcinogénétiques par le National Institut of Research on Cancer, n'a trouvé aucun pouvoir cancérigène à la folliculine.

Si LACASSAGNE et SMITH ont pu augmenter le pourcentage des cancers dans des lignées de rongeurs, ZONDEK, MAZER et ISRAEL, CRAMER et d'autres, n'ont pu provoquer l'apparition d'aucun processus néoplasique malgré la folliculinisation intensive à laquelle furent soumis les sujets.

L'expérimentation ayant été faite à l'aide de doses énormes et à contre-temps, il n'y a rien d'étonnant à ce que des troubles aient résulté de l'administration de ces doses énormes. Il n'y a pas de produit actif qui, introduit dans l'organisme sans mesure, ne provoque des désordres.

Quant à la clinique le bilan est simple. Il n'existe aucune observation attribuant une tumeur néoplasique à la thérapeutique par l'hormone folliculaire, et ce, malgré l'emploi de doses très fortes, allant jusqu'à 100 milligrammes.

Une des principales accusations portées contre la fol-

liculine a été de posséder une action abortive. Elle était en effet l'hormone de « génitalité » opposée à la lutéine, hormone de « gravidité » ; elle commandait la motricité utérine, l'hyperplasie de l'endomètre, c'était l'hormone du « rut » ; en outre, sa sécrétion était mise en sommeil au début de la grossesse.

L'expérience a montré que, par contre, cette hormone avait une action importante pendant la deuxième partie de la grossesse et l'activité sécrétoire du placenta, les très grandes quantités qui sont excrétées — quantités qui tombent à rien après l'accouchement —, sont les meilleures preuves du rôle joué par la folliculine pour le développement normal de la grossesse. D'ailleurs ROBINSON, DATNOW et JEFFCOATE ont injecté jusqu'à six millions huit cent mille unités internationales de folliculine à des femmes où l'avortement thérapeutique était indiqué sans obtenir l'expulsion du fœtus.

Il faut cependant noter que l'on a pu, avec des doses supérieures à 20.000. UI, obtenir l'expulsion d'un fœtus mort.

Certains auteurs ont aussi songé à la cessation d'action d'une thérapeutique folliculinienne par accoutumance.

Cette objection ne peut être repoussée, elle est une loi biologique, mais ne revêt aucun caractère spécial dans le cas de la folliculine ; l'expérience a montré qu'il suffisait d'interrompre l'administration du produit pendant un laps de temps pour voir le sujet retrouver sa sensibilité.

L'explication serait que l'injection d'hormone exo-

gène aboutit à la formation d'antihormones et que la folliculinisation agissant sur l'hypophyse provoque la formation de nombreux corps jaunes qui, secrétant de la lutéine, neutraliseraient la folliculine.

HORMONOTHÉRAPIE OU OPOTHÉRAPIE ?

Maintenant que nous avons passé une revue rapide des contre-indications, nous allons aborder une question assez délicate qui a fait couler beaucoup d'encre depuis le début de la découverte des hormones. Laquelle des deux thérapeutiques : extraits glandulaires totaux ou hormones pures, est la vraie, ou, si l'on veut bien accorder aux deux une activité, la meilleure ?

On s'est bien souvent servi d'arguments théoriques pour affirmer « *à priori* » que l'opothérapie totale était supérieure à l'hormonothérapie, ou inversement.

En effet, l'on a dit : Qu'est-ce que traiter une insuffisance glandulaire ? La réponse est toujours assez vague. Nous considérerons qu'il y a deux sortes d'insuffisances : l'une en qualité, l'autre en quantité.

Pour traiter la première, l'opothérapie totale peut paraître plus indiquée, à condition de croire à une action subtile et inhérente à la cellule glandulaire elle-même qui harmoniserait les différentes sécrétions.

Pour la seconde, les hormones paraîtraient indiquées pour suppléer aux quantités d'hormones que la glande ne fournit plus au torrent circulatoire.

SCHEFFLER disait qu'il n'était pas possible de maintenir longtemps parfait l'équilibre dynamique d'un or-

ganisme en lui fournissant, au lieu de viande, un mélange d'acides aminés isolés correspondants à la molécule protéique complexe, et, par comparaison, justifiait l'activité des extraits totaux.

Envisageons la question différemment et disons qu'il nous paraît des glandes pour lesquelles l'hormonothérapie se justifie aisément, alors que pour d'autres l'opothérapie totale semble logique.

Parmi les glandes endocrines certaines ne conservent pas en réserve leurs sécrétions, celles-ci étant jetées dans la circulation dès leur élaboration par les cellules glandulaires.

Nous citerons comme exemple la surrénale, le testicule et l'ovaire. Une légère réserve pour cette dernière glande. Le follicule à maturité contient environ dix unités-souris de folliculine, mais cette dose est insignifiante pour l'usage thérapeutique sur un être humain.

Pour ces glandes on comprendra parfaitement que l'on fasse usage d'adrénaline, de testostérone, de folliculine et de lutéine.

Parmi les glandes possédant une structure histologique leur permettant de faire des réserves il faut citer la thyroïde, la parathyroïde et, il semble bien, l'hypophyse. On comprend que leurs extraits auront une action très activée.

L'avenir départagera ou réunira les écoles ; il nous semblerait assez justifié d'employer une thérapeutique mixte comprenant des quantités d'hormones destinées à remplacer la sécrétion insuffisante, et des extraits totaux stimulant le tissu glandulaire et apportant à

l'organisme ce « je ne sais quoi » qui a toujours empêché la science médicale de devenir une science exacte et laisse toujours une place au coefficient personnel de chaque individu.

Emploi de la Folliculine.

Nous avons vu les indications et les contre-indications de la Folliculine. Voyons maintenant comment elle est utilisable pratiquement d'après les données qui ont été fixées sur les bases du Congrès de Londres de 1935.

La folliculine peut être administrée par voie buccale efficacement car elle n'est que partiellement détruite par la digestion.

Elle peut être aussi administrée par voie parentérale. L'œstradiol ou benzoate de Di-Hydro-Folliculine en solution huileuse injecté dans les tissus doit y être saponifiée avant de libérer son principe actif ; cela ne se fait que lentement, c'est donc, suivant l'expression très heureuse de JAYLE, une « greffe chimique hormonale. »

QUAND FAUT-IL ADMINISTRER LA FOLLICULINE

L'idéal serait de reproduire la sécrétion de l'organisme normal suivant le déroulement du cycle œstral.

Nous avons vu que l'action du follicule de DE GRAAF atteint son maximum le 14^e jour, à l'ovulation. Il faut donc administrer, et l'expérience clinique l'a confirmé, pendant les deux premiers septennaires et l'interrompre pendant la deuxième partie du mois menstruel.

Quant aux quantités et aux modes d'administration, l'absence de moyen d'investigation permettant de déterminer et de mesurer l'insuffisance ovarienne, la sensibilité, l'âge, le poids, le tempérament de chaque sujet font que chaque cas doit être traité séparément et il faudra chercher empiriquement chaque fois le meilleur moyen de traiter le malade avec succès,

Cependant, dans le cadre des affections gynécologiques, un chiffre paraît certain, c'est la « Dose physiologique » de KAUFMANN, dose extrême de 300.000 UI, pour un cycle qui correspond à la carence totale de la castrée.

Nous laisserons en suspens la question de savoir si la folliculine ne peut être administrée à bon droit pendant la deuxième quinzaine du cycle, lors de la pointe d'excrétion du 21^e jour, pointe qui doit représenter l'aboutissement de quelque activité folliculinogène, autre que celle classique, se terminant par l'ovulation.

Nous nous permettons ici, en terminant, une hypothèse. Cette excrétion ne coïncide-t-elle pas avec la chute de l'ovule non fécondé, de la trompe dans l'utérus ? Ne peut-on imaginer, sans faire sourire, que cet embryon destiné à vivre et à se développer, a bloqué dans les tissus maternels une certaine quantité de folliculine nécessaire à son développement qui se trouve libérée en totalité au moment où il meurt.

N'est-ce pas l'image raccourcie des développements hormonaux d'une gravidité menée au terme ?

CONCLUSIONS

S'il nous fallait maintenant, après cette courte étude que nous nous sommes efforcés de rendre aussi limpide que possible, tirer des conclusions pratiques, tant sur l'action dans l'organisme de la Folliculine et des différentes hormones qui participent au fonctionnement génital féminin, que sur la posologie ou sur les différents cas où la folliculine est indiquée ou non, ou bien s'il y a intérêt d'utiliser de la lutéine ou de l'hormone hypophysaire gonadotrope, nous nous verrions exposés à de justes critiques et cela nous entraînerait aussi très loin du plan que nous nous sommes tracés au début de cet ouvrage.

Nous allons donc, en quelques lignes, détacher les résultats objectifs qui nous paraissent inattaquables à l'heure actuelle :

1^o Grâce à l'hormone folliculaire telle que nous la considérons maintenant sous la forme de Benzoate de Di-Hydro-Folliculine, nous sommes mieux armés pour lutter contre les troubles ovariens, tant contre l'hypofonction que contre la dysfonction ; ceci répond à la question posée au Congrès de Gynécologie de 1934. La Folliculine fait partie des substances chimiques possédant un très grand degré d'activité pour des doses pondérales infimes. En outre la folliculine a l'avantage de posséder une action parfaite « per os », ses propriétés

chimiques n'étant détruites que partiellement par les effets de la digestion.

2° Nous tenons en l'hormone du follicule une substance susceptible d'agir non seulement dans l'insuffisance ovarienne, ce qui est actuellement sa principale action et dans certains états pathologiques qui sont liés à cette dysfonction, mais encore contre des troubles et des syndromes morbides dont on ne peut dire qu'ils relèvent d'une carence ovarienne.

3° Il ne faut pas considérer la Folliculine, ainsi que l'ont fait malheureusement au début surtout et encore maintenant certains thérapeutes, comme la panacée universelle. Le grand mérite de ceux qui l'ont combattue ou utilisée avec précaution sinon avec méfiance aura été de préciser qu'il existe dans les phénomènes de dysendocrinie ovarienne des états pathologiques caractérisés par l'hyperfolliculinisme.

4° La thérapeutique par la folliculine doit être soumise à une posologie variable et souple qui doit s'adapter à chaque cas, s'imprégnant de cette maxime que chaque praticien devrait toujours avoir présente à l'esprit :

« Il n'y a pas de maladie, mais des malades », tout en tempérant sa curiosité par la pensée qu'un malade n'est pas « un cas » mais un être qu'il faut d'abord soulager.

5° Dans le cadre de ce qui est admis à ce jour en tant que posologie, l'hormone folliculaire ne paraît pas capable de provoquer des incidents graves ou légers. Cette constatation répond à bien des critiques faites dès le

début de la mise en pratique de la thérapeutique folliculienne.

6^o Enfin il faut constater qu'il ne sera possible de traiter d'une façon parfaite tous les troubles dépendant des glandes génitales de la femme que lorsque nous serons en possession de préparations utilisables pratiquement d'hormone lutéinique et d'hormone Hypophysaire gonadotrope, et lorsque l'on connaîtra mieux, sinon bien, l'action de ces diverses sécrétions sur tout le système endocrinien ainsi que les réactions des autres glandes à ces produits, ce qui en vient à connaître l'inter-relation de tout le système endocrinien.

C'est beaucoup demander et cela laisse la porte ouverte à toutes les recherches dans cet ordre d'idées. Il en sortira, nous en sommes persuadés, bien des résultats heureux et aussi sûrement de nombreuses désillusions.

Nous devons donc beaucoup attendre de la collaboration des physiologistes et des chimistes qui s'attacheront, les premiers à éclaircir le problème du métabolisme de la Folliculine dans l'organisme, les seconds à mettre au point un procédé simple, rapide et à la portée du praticien lui permettant d'effectuer un dosage précis de la Folliculine dans les diverses humeurs.

VU : le Doyen,

ROUSSY.

VU : le Président de la thèse :

JEAN VERNE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	1
--------------------	---

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE L'HORMONE OVARIENNE DE GÉNITALITÉ.....	5
--	---

CHAPITRE II

COMMENT SE DÉFINIT L'ACTIVITÉ DE L'HORMONE DE GÉNITALITÉ. UNITÉS INTERNATIONALES.....	12
--	----

CHAPITRE III

LA FOLLICULINE DANS L'ORGANISME HUMAIN	19
A. — <i>Sécrétion et utilisation de l'hormone folliculaire....</i>	19
B. — <i>Comment administrer la Folliculine.....</i>	27
C. — <i>Manifestations cliniques des états folliculiniens....</i>	40
EMPLOI DE LA FOLLICULINE.....	46
CONCLUSIONS	48

Saint-Amand (Cher), France. — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 23-6-1936.

